

СИНДРОМ НУНАН – ЧАСТАЯ ПРИЧИНА НИЗКОРОСЛОСТИ

Синдром Нунан встречается с частотой 1 случай на 1000-2500 новорожденных, наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется низкорослостью, пороками сердца, деформацией грудной клетки и характерными особенностями фенотипа. Первое клиническое описание синдрома Нунан было сделано в 1883 году русским студентом-медиком Кобылинским из университета г Тарту. Свое название синдром Нунан получил в честь канадского кардиолога Жаклин Нунан, которая в 1968 году проводила обследование детей с низкорослостью и пороками сердца.

Фенотипические характеристики синдрома Нунан и синдрома Шерешевского-Тернера во многом совпадают. Низкорослость, сочетающуюся с крыловидными складками шеи, была описана в 1930 немецким ученым Отто Ульрихом (фенотип Ульриха). Одновременно американец Генри Тернер выделил нозологическую форму низкорослости, именуемую с тех пор синдромом Тернера, или синдромом Ульриха-Тернера (в Германии), а также синдромом Шерешевского-Тернера (в России).

Ранее синдром Нунан называли мужским вариантом синдрома Тернера, и до середины 80-х годов прошлого века дифференциальный диагноз между этими двумя синдромами проводился лишь по половому признаку: девочкам устанавливался синдром Шерешевского-Тернера, мальчикам – синдром Нунан. В настоящий момент синдром Нунан не имеет половой принадлежности.

В 90-е годы разработано несколько вариантов клинических критериев постановки диагноза синдрома Нунан. Общепринятыми являются критерии голландского эндокринолога van der Burgt.

Синдром Нунан может быть установлен при сочетании:

вперед мочками и утолщенным завитком, высокое готическое небо, микрогнатия, короткая шея с кожной складкой и изким ростом волос на затылке.

У детей более старшего возраста контур лица становится более треугольным и лицо часто кажется крупным или миопатичным. Глаза большие, выразительные, круглые, светлые (синие и сине-зеленые). Отмечается двусторонний или односторонний птоз. Брови высоко расположены, изогнуты («домиком»), что создает удивленное выражение лица. Губы толстые, хорошо выражена носогубная складка.

У подростков лицо напоминает перевернутый треугольник, широкое в области лба и суживающееся к подбородку. Черты лица заострены, стигмы более выражены. Глаза не такие большие, шея кажется менее короткой. Иногда выражена кожная складка или верхний край трапециевидной мышцы.

У взрослых лицевые признаки выражены слабее, что сильно затрудняет постановку диагноза. Характерны выраженные носогубные складки, высокая линия роста волос на лбу, широкие вытянутые глазные щели.

ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА. Грудная клетка обычно широкая с широко расставленными сосками, часто отмечается ее деформация (воронкообразная или килевидная). К трем-четырем годам деформация грудной клетки обычно становится более выражена. Примерно у 15% детей наблюдается грудной сколиоз. Также часто встречаются крыловидные лопатки, cubitus valgus (50%), радиоульнарный синостоз (2%), клинобрахидактилия (30%), переразгибание в суставах (50%) и врожденная косолапость (эквинуварусная деформация стопы) (12%).

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА встречаются при синдроме Нунан только в 50-80% случаев. Наиболее характерный порок сердца – стеноз легочной

цин. 30% взрослых имеют конечный рост в пределах нормальных значений. Секретция гормона роста обычно не нарушена, но в 45% случаев может наблюдаться парциальный СТГ-дефицит. ИФР-1 снижен или определяется на нижней границе нормы. У части пациентов выявляется частичная резистентность к гормону роста. Костный возраст отстает в среднем на 2 года. Наступление пубертата задержано примерно на 2 года, и отсутствует выраженный пубертатный ростовой скачок. Однако, в 2007 году в США FDA одобрило применение гормона роста «Нордитропин Нордилет» при синдроме Нунан. На сегодняшний день данные об эффективности лечения противоречивы. Гормон роста применяют при наличии парциального СТГ-дефицита.

КРИПТОРХИЗМ (одно или двусторонний) встречается у 60-80% мальчиков. У обоих полов наблюдается задержка пубертата. Фертильность при синдроме Нунан может быть нарушена только у мальчиков при наличии крипторхизма.

ПОРОКИ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ наблюдаются в 10% случаев. Наиболее часто встречается расширение почечной лоханки, реже наблюдаются удвоение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника, гипоплазия, агенезия, эктопия почки, гидронефроз.

ПОВЫШЕННАЯ СКЛОННОСТЬ К КРОВОТЕЧЕНИЯМ разной степени выраженности наблюдается в 30-55% случаев. Коагулопатии могут манифестировать в виде тяжелых кровотечений, а могут быть легкими (гематомы, синяки, кровоподтеки) или скрытыми (лабораторные аномалии без клинических проявлений).

ДИСПЛАЗИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ наблюдаются в 20% случаев, но может вызвать серьезные проблемы. Наиболее часто лимфатическая дисплазия манифестирует у новорожденных как отечность

1). Типичного фенотипа с 1 основным или 2 дополнительными признаками.

2). Отдельных стигм лица с 2 основными или 3 дополнительными признаками.

В 2001 году открыт ген RPTN11, дефекты которого являются причиной синдрома Нунан в 50 % случаев. К 2007 году были идентифицированы и другие гены, также ответственные за развитие синдрома Нунан – CRAS, SOS1, RAF1.

Основной причиной обращения к эндокринологу является задержка роста, и реже - крипторхизм. Однако не все дети с синдромом Нунан отстают в росте, хотя имеют другие характерные признаки синдрома.

Фенотип синдрома Нунан достаточно разнообразен по выраженности внешних черт и наличию аномалий развития, в разные возрастные периоды имеются свои особенности внешности.

ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ЛИЦА. У новорожденных голова сравнительно большая с высоким, выступающим лбом, глаза большие, круглые. Типичными чертами являются гипертелоризм глаз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая, иногда уплощенная переносица, низкопосаженные уши с развернутыми

артерии (50-62%), часто в сочетании с дисплазией левых отделов или другими пороками. У 10-20% детей встречается гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМ) с ассиметричной гипертрофией перегородки. Из других пороков могут наблюдаться дефекты межпредсердной (6-10%) и межжелудочковой (5%) перегородок, открытый артериальный (боталлов) проток (3%). Коарктация аорты (патогномоничная для синдрома Шерешевского-Тернера) обычно не характерна, но не исключает диагноз синдрома Нунан. Изменения ЭКГ наблюдаются при синдроме Нунан в 90% случаев. Обычно, это изменения ЭКГ, характерные для имеющегося порока сердца. Но при отсутствии врожденных пороков сердца также имеются типичные для синдрома Нунан изменения – широкие комплексы QRS с преимущественно отрицательными зубцами в левых грудных отведениях (62%), смещение электрической оси сердца влево и глубокие Q – волны.

ОСТАВАНИЕ В РОСТЕ встречается у 70% детей с синдромом Нунан. Рост при рождении обычно нормальный (от 0 до -2 SDS). До 8-12 лет дети обычно растут параллельно 3-ей перцентили. Конечный рост в среднем составляет 162,5 см у мужчин и 151 см у жен-

щины. Лимфэдему или водянку плода разной степени выраженности можно обнаружить при УЗИ на ранних сроках беременности. Эти проявления со временем постепенно регрессируют.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ при синдроме Нунан включают пигментные невусы (25%), пятна цвета кофе с молоком (10%) и лентиги (3%). Дисплазии ногтевых фаланг встречаются в 67%.

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ обычно включают косоглазие (48-63%), нарушения рефракции (61%), амблиопию (33%), аномалии переднего отрезка (63%) и глазного дна (20%), нистагм (10%).

НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ наблюдается у 10-25% случаев.

ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ неизвестной этиологии часто наблюдается у детей младшего возраста (26%–51%). Нарушений функции печени и селезенки при этом не наблюдается.

Для синдрома Нунан характерна **ЛЕГКАЯ ЗАДЕРЖКА МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ**. Нарушения артикуляции наблюдаются часто (72%), но обычно хорошо поддаются коррекции. **ЗАДЕРЖКА УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ** легкой степени встречается в 15%–35%. Для нее характерны специфические визуально-конструкционные проблемы и несоответствие вербального и невербального. Нередко у детей имеются поведенческие проблемы – неуклюжесть (неловкость, бестактность), пищевые проблемы, беспокойство (неугомонность, суетливость) или упрямство, эхолалия и раздражительность, социальные проблемы и дефицит внимания. Большинство детей (около 75%) не испытывает трудностей в обучении в общеобразовательной школе, но в 10-15% может потребоваться специальное обучение.

В заключении следует подчеркнуть, что синдром Нунан является частым генетическим синдромом, диагностика которого основана в первую очередь на внимательном осмотре пациента с отставанием в росте.

А.Н. Шандин

Институт детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ

Критерии диагностики синдрома Нунан (критерии van der Burgt)

Критерии	Основные	Дополнительные
1. Лицо	Типичный фенотип	Отдельные стигмы
2. Сердце	Стеноз легочной артерии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и/или характерные изменения на ЭКГ*	Другой дефект
3. Рост	< 3-й перцентили	< 10-й перцентили
4. Грудная клетка	Килевидная / воронкообразная грудная клетка	Широкая грудная клетка
5. Семейный анамнез	Родственники 1-го порядка с установленным диагнозом	Родственники 1-го порядка с предполагаемым диагнозом
6. Другие	Задержка умственного развития + крипторхизм + лимфатическая дисплазия	Задержка умственного развития или крипторхизм или лимфатическая дисплазия

Эндокринологический вестник №7, 2009

Выпуск подготовили: Емельянов А.О., Орлова Е.М.

Печатный орган ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. Тел./факс: (495) 124-02-66,

E-mail: endovestnik@yandex.ru